

TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE OVARIO CON OLAPARIB

Normativa de Cobertura

Realizada: octubre 2024

FNR – Normativa de Cobertura

TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE OVARIO CON OLAPARIB.

El documento se encuentra disponible en: www.fnr.gub.uy

La normativa incluye:

- Indicaciones con cobertura financiera por el Fondo Nacional de Recursos.

El Fondo Nacional de Recursos es un Organismo Público No Estatal creado el 1º de diciembre de 1980 y regulado por la Ley N°16.343 del 11 de enero de 1993 y su Decreto Reglamentario N° 358/93, que financia procedimientos médicos altamente especializados y medicamentos de alto precio, comprendidos en las normativas de cobertura vigentes, para los usuarios del Sistema Nacional Integrado de Salud, contribuyendo a la mejora de la calidad y a la sostenibilidad económico – financiera del Sistema.

La incorporación de la presente tecnología sanitaria bajo cobertura financiera del FNR se realiza en cumplimiento de la ordenanza 913/2024.

El alcance de lo establecido en las normativas de cobertura financiera del FNR está determinado por lo dispuesto por la autoridad sanitaria, no pudiendo ser considerado este documento una guía de práctica clínica.

Fondo Nacional de Recursos
18 de Julio 985, Galería Cristal 4to. Piso
Tel: 2901 4091
C.P. 11.100, Montevideo, Uruguay.
Email: fnr@fnr.gub.uy
www.fnr.gub.uy

Técnicos Asesores: Dra. Isabel Alonso y Dr. Eduardo Lasalvia.

Fondo Nacional de Recursos. Este material puede ser reproducido total o parcialmente con fines de difusión, asistenciales y de capacitación. No se autoriza el uso comercial salvo autorización expresa del organismo.

Para citar esta normativa:

Fondo Nacional de Recursos (2024): “*Tratamiento del cáncer de ovario con Olaparib. Normativa de cobertura*”. Recuperado de: www.fnr.gub.uy – Normativas.

Contenido

INTRODUCCIÓN	4
Cáncer de ovario.....	4
INDICACIONES CON COBERTURA DEL FNR	6
1. Cáncer de ovario epitelial avanzado de reciente diagnóstico sensible a platinos	6
Criterios de inclusión.....	6
Criterios de exclusión.....	6
2. Cáncer de ovario epitelial avanzado en recaída sensible a platinos.....	7
Criterios de inclusión.....	7
Criterios de exclusión.....	7
Criterios a ser discutidos en forma individualizada	8
PROTOCOLO DE TRATAMIENTO	8
AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTOS	9
Requisitos del trámite de autorización.....	9
Ingreso de la solicitud.....	9
Historia Clínica.....	9
Paraclínica necesaria para la autorización	9
SEGUIMIENTO DE TRATAMIENTOS AUTORIZADOS	11
ANEXO	12
BIBLIOGRAFIA	14

INTRODUCCIÓN

Cáncer de ovario

En Uruguay el cáncer de ovario está entre los 10 más frecuentes, y es la sexta causa de muerte por cáncer en la mujer.

En el último quinquenio registrado (2016-2020) se diagnosticaron en Uruguay en promedio 212 casos nuevos anuales y unas 146 mujeres murieron cada año por esta causa.

Aproximadamente el 80% de los cánceres de ovario debutan en estadios avanzados. Existen tres tipos de cáncer de ovario: epitelial (85-90%), de células germinales y de células estromales (< 10%). El cáncer de ovario de células epiteliales, se divide en 5 categorías teniendo en cuenta el tipo celular predominante: serosos, mucinosos, endometrioides, de células claras y transicionales. Los diferentes subtipos muestran distintos perfiles genéticos y moleculares.

La presencia de la mutación de los genes BRCA1 y BRCA2 ha demostrado ser determinante de una mayor respuesta a los tratamientos sistémicos en estas pacientes.

El tratamiento estándar del cáncer de ovario avanzado consiste en cirugía citorreductora seguida de tratamiento de quimioterapia (QT) con platino y taxano. A pesar de la alta sensibilidad del cáncer de ovario al mencionado plan de QT, la mayoría de las mujeres diagnosticadas con enfermedad en estadio avanzado tendrá una recurrencia.

La respuesta al tratamiento de QT basado en platinos es un importante factor pronóstico y determinante del tratamiento. En función de la misma se definen tres tipos de cáncer de ovario:

- **Enfermedad sensible a platinos** cuando la recaída es mayor o igual a 6 meses de culminada la QT con platinos.
- **Enfermedad resistente a platinos** cuando existe respuesta primaria a platinos con recaída posterior en menos de 6 meses.
- **Enfermedad refractaria a platinos** cuando no existe respuesta al tratamiento con platinos o hay progresión bajo los mismos.

La realización de terapias de mantenimiento disminuye el porcentaje de recaídas y mejora la calidad de vida de las pacientes. Entre las terapias de

mantenimiento se encuentran los inhibidores de la enzima poli (ADP-ribosa) polimerasa (iPARPs), entre los cuales se encuentra Olaparib.

El Olaparib es un potente inhibidor oral de la enzima poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP), que induce muerte celular en aquellas células tumorales con mutaciones en BRCA1 y BRCA2. El mismo, ha demostrado mejorar la supervivencia libre de progresión (SVLP) en cáncer de ovario avanzado con mutaciones BRCA1 y BRCA2, sensible a platinos, tanto en primera línea como en caso de recurrencia.

INDICACIONES CON COBERTURA DEL FNR

1. Cáncer de ovario epitelial avanzado de reciente diagnóstico sensible a platinos

Criterios de inclusión

- Cáncer de ovario seroso de alto grado o endometrioides de alto grado confirmado histológicamente (incluidos primarios de peritoneo o trompa de Falopio) de reciente diagnóstico.
- Estadificación de FIGO III o IV.
- Presencia de Mutación BRCA1 o BRCA2 consideradas deletéreas (por método validado).
- Enfermedad medible según los criterios RECIST 1.1.
- ECOG 0-1.
- Haber recibido plan de QT validado basado en platinos (mínimo de 4 ciclos), con respuesta completa o parcial luego del mismo.

Criterios de exclusión

- Mutaciones BRCA1 o BRCA2 consideradas no deletéreas.
- Tratamiento previo con iPARPs o Bevacizumab.
- Presencia de metástasis del SNC no controladas.
- Enfermedades psiquiátricas severas, droga-dependencia con evaluación psicológica negativa previa acerca de posibilidades de adhesión al tratamiento.
- Embarazo y lactancia.
- Presencia de otra enfermedad neoplásica maligna no controlada.
- Infección activa por VIH, VHB, VHC.
- Síndrome mielodisplásico o Leucemia mieloide aguda.
- Pacientes con afectación renal, hepática y/o hematológica significativa.

2. Cáncer de ovario epitelial avanzado en recaída sensible a platinos

Criterios de inclusión

- Cáncer de ovario seroso de alto grado o endometriode confirmado histológicamente (incluidos primarios de peritoneo o trompa de Falopio), en recaída.
- Presencia de Mutación BRCA1 o BRCA2 consideradas deletéreas (por método validado).
- Enfermedad medible según los criterios RECIST 1.1.
- ECOG 0-1.
- Haber recibido al menos dos líneas de QT validadas basadas en platinos (mínimo de 4 ciclos de platinos en cada tratamiento).
- Sensible a platinos (Recaída al menos 6 meses posterior a 1era línea de tratamiento con platinos y respuesta parcial o completa documentada con el tratamiento en base a platino más reciente).

Criterios de exclusión

- Mutaciones BRCA1 o BRCA2 consideradas no deletéreas (ej: "de significado dudoso", "polimorfismo benigno" etc.).
- Tratamiento previo con iPARPS.
- Presencia de metástasis del SNC no controladas.
- Enfermedades psiquiátricas severas, droga-dependencia con evaluación psicológica negativa previa acerca de posibilidades de adhesión al tratamiento.
- Embarazo y lactancia.
- Presencia de otra enfermedad neoplásica maligna no controlada.
- Infección activa por VIH, VHB, VHC.
- Síndrome mielodisplásico o Leucemia mieloide aguda.
- Pacientes con afectación renal, hepática y/o hematológica significativa.

Criterios a ser discutidos en forma individualizada

- **Para indicación 1** (Cáncer de ovario epitelial avanzado de reciente diagnóstico sensible a platinos), se considerará la posibilidad de mantener el tratamiento con Olaparib una vez transcurridos 2 años únicamente en los casos en los que se documente persistencia de enfermedad y a juicio del oncólogo la paciente se beneficie de continuar el mismo.
- **Para indicación 2** (Cáncer de ovario epitelial avanzado en recaída sensible a platinos), en aquellas pacientes que presenten recaída al menos 6 meses posterior a la suspensión del tratamiento de mantenimiento con Olaparib se considerará reiniciar el mismo.
- ECOG 2.
- Trasplante alogénico de médula ósea.

PROTOCOLO DE TRATAMIENTO

- **En primera línea:** Olaparib 300 mg v.o (dos comprimidos de 150 mg) dos veces al día, durante 2 años, o hasta progresión lesional o intolerancia, si estas ocurren antes.
- **En recaída:** Olaparib 300 mg v.o (dos comprimidos de 150 mg) dos veces al día hasta progresión lesional o intolerancia.

AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTOS

En todos los pacientes se tomará en cuenta además de su patología oncológica, una valoración integral que incluya edad, comorbilidades, calidad de vida, y pronóstico, de tal manera que de la evaluación surja una expectativa de vida razonable.

Las complicaciones o efectos colaterales derivadas del tratamiento deberán ser resueltas por la institución en la cual se asiste el paciente (institución de origen).

Requisitos del trámite de autorización

Ingreso de la solicitud

Debe enviar el Formulario de Solicitud de Tratamiento (en línea) el cual debe ser completado por el Médico Oncólogo tratante.

Aspectos administrativos de las normativas de tratamientos con medicamentos:
http://www.fnr.gub.uy/sites/default/files/normativas/n_aspectos_admin_medicamentos.pdf

Historia Clínica

Resumen de historia clínica que debe ser completa y claramente legible, destacando los principales hechos clínicos y la evolución, de tal manera que de su lectura y análisis resulten claramente los motivos de la indicación.

El envío de este resumen de historia clínica es indispensable, ya que la información que se aporta en un formulario precodificado (altamente funcional a los efectos de registro) es necesariamente parcial y en ocasiones no refleja cabalmente la situación del paciente.

Paraclínica necesaria para la autorización

Es indispensable que al paciente se le hayan realizado los siguientes estudios, que deberán ser enviados al FNR:

- Anatomía Patológica completa que confirme el diagnóstico de Cáncer de ovario de subtipo seroso, endometriode o combinación de los

mismos.

- Protocolo operatorio en caso de haberse realizado tratamiento quirúrgico de citorreducción.
- Estudio de mutaciones BRCA1/BRCA2 por método validado.
- Imagenología de TX-Abd-Pelvis.
- Dosificación de CA 125.
- Ionograma con calcemia.
- Funcional hepático.
- Hemograma.
- Azoemia y creatininemia.
- Serología para VIH, VHB, VHC (de ser positivo, informe de infectólogo con aval para recibir el tratamiento).
- Electrocardiograma y ecocardiograma

Quedará a criterio del FNR la necesidad de solicitar que se actualicen o amplíen los estudios paraclínicos.

En caso de que surja la necesidad de ampliar información respecto a la situación clínica y a la evolución, el FNR podrá recabar información con el médico tratante, con el paciente o con la institución de origen.

SEGUIMIENTO DE TRATAMIENTOS AUTORIZADOS

Para la continuación del tratamiento autorizado, la institución de origen del paciente deberá ingresar en **formulario on - line** la solicitud de dosis posteriores para el próximo mes **a través del Portal**, teniendo la obligación de declarar las complicaciones que presenta al paciente, así como eventos adversos que lleven a la discontinuación del tratamiento.

En caso de requerir un ajuste de dosis, deberán señalar el mismo en formulario aclarando el motivo.

La evaluación de respuesta al tratamiento se realizará cada **tres meses**, debiéndose adjuntar en todos los casos:

- Informe del oncólogo tratante consignando la respuesta clínica.
- Marcador tumoral.
- Para cáncer de ovario de reciente diagnóstico, imagenología correspondiente cada 6 meses (o antes en caso de aumento del marcador tumoral).
- Para cáncer de ovario en recaída, imagenología correspondiente cada 3 meses.

En pacientes cuya enfermedad se haya mantenido estable por un período prolongado podrá considerarse caso a caso, espaciar los estudios de imagen y/o realizar seguimiento clínico y en base al marcador tumoral.

Los criterios de suspensión del tratamiento son:

- Progresión lesional bajo tratamiento.
- Intolerancia al tratamiento.

Al finalizar o suspender el tratamiento, el **médico oncólogo** tratante deberá informarlo al FNR en ítem correspondiente incluido en formulario de solicitud de dosis mensuales, haciendo constar dosis y fecha de la última serie de tratamiento y, en caso de suspensión, causa y fecha de esta.

ANEXO

Estadificación del cáncer de ovario (FIGO)¹

ESTADIO I : Tumor limitado a los ovarios o trompas.

IA- Tumor limitado a un ovario (cápsula intacta) o a una trompa de Falopio.

IB- Tumor limitado a ambos ovarios (cápsulas intactas) o ambas trompas de Falopio.

IC- Tumor limitado a uno o ambos ovarios, o a una o ambas trompas de Falopio y que se acompaña de alguna de las siguientes situaciones:

- IC1- Derrame quirúrgico.
- IC2- Ruptura de la cápsula antes de la cirugía o tumor en la superficie de los ovarios o las trompas de Falopio.
- IC3- Detección de células neoplásicas en líquido de ascitis.

ESTADIO II: Tumor que compromete uno o ambos ovarios o una o ambas trompas con diseminación pélvica o cáncer primario del peritoneo.

IIA- Diseminación y/o implantes en el útero y/o trompas de Falopio y/o los ovarios.

IIB- Diseminación a otros tejidos pélvicos intraperitoneales.

ESTADIO III: Diseminación citológica o histológica confirmada al peritoneo fuera de la pelvis y/o metástasis en ganglios retroperitoneales.

IIIA1- solo ganglios retroperitoneales positivos (citología o histológicamente confirmados).

- IIIA1.1: metástasis de hasta 10 mm.

¹ Tomado de Berek JS, Renz M, Kehoe S, et al.: Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: 2021 update. Int J Gynaecol Obstet 155 (Suppl 1): 61-85, 2021

- IIIA1.2: metástasis mayores de 10 mm.

IIIA2- compromiso peritoneal microscópico extra pélvico ± ganglios retroperitoneales positivos.

IIIB- compromiso peritoneal macroscópico extra pélvico ≤ 2cm, +/- ganglios retroperitoneales positivos.

IIIC- compromiso peritoneal macroscópico extra pélvico > 2cm , +/- ganglios retroperitoneales positivos (cápsula hepática y esplénica).

ESTADIO IV: Metástasis a distancia excluyendo metástasis peritoneal.

IVA- derrame pleural con citología positiva.

IVB- metástasis parenquimatosas hepáticas/esplénicas y metástasis en órganos extra -abdominales (incluidos ganglios inguinales y ganglios fuera de la cavidad abdominal).

BIBLIOGRAFIA

1. Registro Nacional de Cáncer. Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer, mayo 2024.
2. Siegel R, 2014. Cáncer statistics, 2014. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 9-29.
3. Xu K, Yang S, Zhao Y. Prognostic significance of BRCA mutations in ovarian cancer: an updated systematic review with meta-analysis. *Oncotarget*. 2017; 8(1):285-302
4. Cátedra de Oncología Clínica. Pautas de Oncología Médica. [Online].; 2023.
 Acceso 17 de Julio de 2024. Disponible en:
<https://www.oncologiamedica.hc.edu.uy/wp-content/uploads/2024/02/PAUTAS-DE-ONCOLOGIA-MEDICA-2023-final.pdf>
5. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology version 3.2024.
6. Agencia Europea del Medicamento: <http://www.ema.europa.eu>.
 Ficha técnica o resumen de las características del producto. Olaparib.
7. Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation. *J Clin Oncol* 2015;33:244-250.
8. W. P Tew, C Lacchetti, A. Ellies , et al. PARP Inhibitors in the Management of Ovarian Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2020 Oct 20;38(30):3468-3493.
9. K. Moore, N. Colombo, G. Scambia, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2495-505.
10. P. DiSilvestro, S. Banerjee, N. Colombo, et al. Overall Survival With Maintenance Olaparib at a 7-Year Follow-Up in Patients With Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer and a BRCA Mutation: The SOLO1/GOG 3004 Trial. *J Clin Oncol* 2022. 41:609-617.
11. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, Gebiski V, Penson RT, Oza AM, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation

- (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncology*. 2017;18(9):1274–84. doi: 10.1016/s1470-2045(17)30469-2.
12. Penson RT, Valencia RV, Cibula D, Colombo N, Leath CA III, Bidziński M, et al. Olaparib versus nonplatinum chemotherapy in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer and a germline BRCA1/2 mutation (SOLO3): A randomized phase III trial. *J Clinical Oncology*. 2020;38(11):1164–74. doi: 10.1200/jco.19.02745.
13. National Institute for Health and Care Excellence. Olaparib for maintenance treatment of BRCA mutation-positive advanced ovarian, fallopian tube or peritoneal cancer after response to first-line platinum-based chemotherapy. [Online].; 2024. Acceso 20 de agosto de 2024. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta962/resources/olaparib-for-maintenance-treatment-of-brca-mutationpositive-advanced-ovarian-fallopian-tube-or-peritoneal-cancer-after-response-to-firstline-platinumbased-chemotherapy-pdf-82615786109125>